

001211300

WPI Acc No: 1974-85200V/197449

Benzimidazole derivs prepns - useful as analgesics, anti-inflammatories or  
antihistaminics

Patent Assignee: YOSHITOMI PHARM IND KK (YOSH )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 74041198	B	19741107			197449	B

Priority Applications (No Type Date): JP 7026357 A 19700328

Abstract (Basic): JP 74041198 B

Title derivs. of formula (I) (where X is Q-A-NR<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> is an opt. substnd. aralkyl gp.; R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> are each a H alkyl or an opt. substnd. aralkyl gp., Q is O or S; A is alkylene; n is 1-4; Y is a H, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, trihalomethyl or nitro gp.; and -NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> may form a pyrrolidino, piperidino, pipercolino, morpholino, methylpiperazino, or 4-methylphenyl-piperazino gp), is prepnd. by reacting a deriv. (I: X = halogen) with M-Q-A-NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> (where M is alkali(ne earth) metal or a Grignard reagent residue) in a suitable solvent e.g. D.M.F., xylene, at room temp. to its b.pt. for 2-24 hrs.

Derwent Class: B02

International Patent Class (Additional): A61K-027/00; C07D-049/38,  
C07D-051/70; C07D-087/38

④ Int - Cl .  
 C 07 d 49/38 16 E 363  
 C 07 d 51/70 16 E 431.1  
 C 07 d 87/38 16 E 451.1  
 A 61 k 27/00 16 E 462  
 16 E 38  
 30 B 4

⑤ 日本国特許庁

⑥ 特許出願公告

昭49-41198

## 特許公報

⑦ 公告 昭和49年(1974)11月7日

発明の数 1

(全4頁)

1

## ⑧ 新規ベンズイミダゾール誘導体の製法

⑨ 特 願 昭45-26357

⑩ 出 願 昭45(1970).3月28日

⑪ 発明者 長谷川元  
 中津市570の3  
 同 津田宣直  
 福岡県築上郡吉富町大字広津

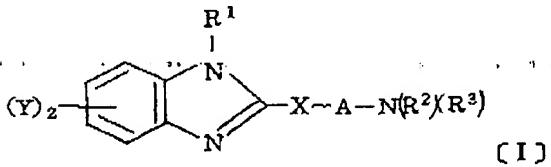
1336  
 同 細谷真弘  
 同所

⑫ 出願人 吉富製薬株式会社  
 大阪市東区平野3の35

⑬ 代理人 弁理士 高宮城勝

## 発明の詳細な説明

本発明は、式



(式中、R¹は置換されていてもよいアラルキル基を、R²、R³は各々水素原子、アルキルまたは置換されていてもよいアラルキル基を、XはOまたはSを、Aはアルキレン基を、nは1～4の整数を、n個のYは各々水素、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、トリハロメチル、ニトロを示し、-N(R²)(R³)は置換基を有しうる飽和異項環を形成することもできる。) で表わされるベンズイミダゾール誘導体およびそれらの有機または無機酸との附加塩ならびに4級アンモニウム塩の製法に関するものである。

式Iの化合物をさらにくわしく説明すれば、置換基R¹は、フェニル基の任意の位置が1～2個のF、Cl等のハロゲン原子；メトキシ、エトキ

シ等の低級アルコキシ基；メチルチオなどの低級アルキルチオ基；ニトロ基；アミノ基；メチレンジオキシ等のアルキレンジオキシ基；トリフルオロメチル等のハロアルキル基；シクロ基等で置換

されていてよいベンジルまたはフェネチル基を示す。R²とR³は各々水素原子またはアルキル基あるいはハロゲン原子；低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルキルチオ基等で置換されていてもよいベンジル、フェネチル等のアラルキル基であります。R²とR³がビロリジノ、ビペリジノ、ビペコリノ(メチルビペリジノ)、モルホリノ、メチルピペラジノ、4-メチルフェニルピペラジノの置換基を有しうる飽和異項環基を形成することもできる。Aはエチレン、ブロ

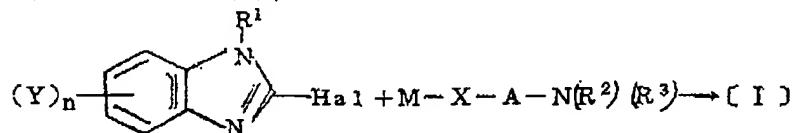
ビレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン等の炭素数2～6の直鎖状または枝分れ状アルキレン基をあらわす。n個のYはベンズイミダゾールの4～7位の任意の位置に置換でき、それらn個のYは同じでも異なるついてもよく、水素原子；メチル、エチル、イソプロピル等の低級アルキル基；メトキシ、エトキシ、第3級ブトキシ等の低級アルコキシ；F、Cl、Br等のハロゲン原子；トリフルオロメチル等のポリハロメチル基；ニトロ基を示す。

これらの化合物は新規物質であり、顕著な抗ヒスタミン作用、鎮痛、抗炎症作用を示し、優れた医薬品となり得るものである。

ベンズイミダゾールの2位に置換基を有する誘導体としては、2-(アミノアルキルアミノ)ベンズイミダゾール誘導体が詳しく研究されているが、OまたはSを介したアミノアルキル誘導体は、その合成が困難なためか、従来報告されていない。特に2位のOエーテル結合は、酸性媒質中で容易に開裂して目的物を与えないことが報じられている。しかるに、本発明者等は、式(I)の誘導体が容易に合成され、安定な塩として存在し得ることを知った。チオエーテル結合は、対応するエー

3

テル結合よりも安定であるが、これら誘導体の合成法としては、全く同様である。※



〔II〕

## 1-置換-2-ハロベンズイミダゾール誘導体

〔II〕と、相当する置換アミノアルカノールまたは置換アミノアルキルメルカプタンの金属塩〔III〕との反応が〔I〕を与える。中間原料〔II〕は公知の方法によつて得られる  $1-\text{R}^1-2-\text{ベンズイミダゾリノン}$  を、オキシ塩化リンまたは五塩化リンなどによつてハロゲン化して得られる。この  $1-\text{R}^1-2-\text{ベンズイミダゾリノン}$  は、該当するオルトフェニレンジアミンと尿素、フオスグン、炭酸エステル、ウレタン等との公知の反応によつて得ることができる。

反応をさらに詳しく述べる。上記反応式中、  
Mは、リチウム、ナトリウム等のアルカリ金属、マグネシウム等のアルカリ土類金属、Mg-Ha1  
(Ha1は、Br、I等のハロゲンを示す。)のときグリニヤ試薬残基を示す。本反応を行うには、不活性溶媒中にNaH、LiH等の金属水素化物、  
ナトリウムアミド等の金属アミド、ナトリウム、

カリウム、マグネシウム、リチウム等の金属、メチルマグネシウムヨーダイト等のグリニヤ試薬を溶解または懸濁させて、これと当量のアミノアルカノールまたはアミノアルキルメルカプタンをそのまままたは不活性溶媒に溶解したものを加え、必要に応じて加熱して、該金属誘導体〔III〕を形成せしめ、ついで、〔II〕式で示されるハロゲン化物をそのまままたは不活性溶媒中に溶解したものを、冷却下または室温であるいは必要に応じて加熱下に、滴下ないし添加し、反応混合物を室温で、または必要に応じて加温しつつ、あるいは溶媒の沸点附近で還流加熱下に、2~24時間攪拌する。反応溶媒としては、エーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグライム、ジオキサン等のエーテル類；ベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素；ケロシン、ベンジン等の石油類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド、ヘキサメチルフォスフォロアミド等の

4

※合成は次の反応式によつて示されるように、それ自体は公知の方法によつて行われる。

〔III〕

非プロトン性極性溶媒が、単独または混合物として使用される。目的物を反応混合物より単離するにはたとえば次の方法をとればよい：(a) 不溶物を沪去した後、濃縮し、適當な溶媒を加え、酸コンポネントを加えて結晶化させる。(b) 反応混合物に、必要に応じてベンゼン、トルエン等、もしくはエーテル等を加え、充分冷却した後に、氷を加えた冷食塩水で洗い、必要ならば不溶物を沪去し、有機層を氷を加えた0.01~0.1規定塩酸、酒石酸等の希酸で抽出し、抽出層を氷冷下に、無水炭酸カリ、重炭酸ナトリウム等の炭酸アルカリを加えて中和し、遊離したアミンをすばやくクロロホルム、エーテル、ベンゼン等で抽出し、抽出層を乾燥、濃縮した後、上記(a)と同様の操作を行つて結晶化させ、好ましくは50℃以下で再結晶を行う。

以下実施例によつて、本発明を具体的に述べる。  
実施例 1

ジメチルアミノエタゾール8.9gを、乾燥ベンゼン中に懸濁したナトリウムハイドライド4.8g中に搅拌下滴下し、次いで2時間還流しアルコキシサイドを形成する。次いで室温に冷却後、1-ベンジル-2-クロルベンズイミダゾール24.2gの乾燥ベンゼン懸濁液を注加し、更に4時間還流搅拌する。反応混合物を10℃に冷却し、氷片を加えた食塩水を加えて洗う。此時副反応で生成した1-ベンジルベンズイミダゾリノン-2を沪去する。ベンゼン層を氷冷した0.01規定塩酸で抽出する。抽出層に氷片を加え、更に無水炭酸カリを加えて中和し、弱アルカリ性とした後エーテルで抽出する。抽出層を脱水硫酸で乾燥し、沪過濾するとアメ色油状物21gを得た。之に無水アルコールを加えて活性炭で脱色処理をした後、蔥酸のアルコール溶液を加えて放置すると1-ベンジル-2-(2-ジメチルアミノエトキシ)-ベンズイミダゾールモノ蔥酸塩が結晶として析出

する。沪取し、アルコールを加えて40℃で2時間攪拌し、冷却した後結晶を沪取する。得量20g (50%) m.p. 137℃

## 実施例 2

液体アンモニア300ml中に2-ジメチルアミノエチルメルカプタン11gを加え、激しく攪拌しながら金属ナトリウム2.3gを小片に切断して加え、青色が消えない時は少量の塩化アンモニウムを丁度ナトリウムの青色が消えるまで加える。キシロール300mlを滴下してアンモニアを留去し、更に加温してアンモニアガスを駆逐する。

室温に冷却した後、1-ベンジル-2-クロルベンズイミダゾール24gを加え4時間遅流攪拌する。冷後、冷食塩水を加え攪拌した後沪過、キシロール層を冷0.1規定塩酸で抽出し、水層に氷片を加える。次で無水炭酸カリを加えて中和し弱アルカリ性とする。析出した油状物をクロロホルムで抽出する。クロロホルム層を乾燥、沪過、濃縮すると、茶色アメ状物を残す。之に塩酸アルコール溶液を加え放置すると、塩酸塩が析出するので沪取し、エタノールから再結晶する。1-ベンジル-2-(2-ジメチルアミノエチルオ)ベンズイミダゾール2塩酸塩2.5g (59%) m.p. 198℃を得た。このものは室温で放置すると、結晶水を吸収し、2水和物となる。

## 実施例 3

乾燥テトラヒドロフラン300ml中でマグネシウムリボン26gとヨウ化メチル15gとからヨウ化メチルマグネシウムを作り、之に3-ジメチルアミノプロパンオール10gをテトラヒドロフラン50mlに溶解したものを滴下し、更に攪拌遅流下30分間反応させた。次に此溶液に、1-ベンジル-2-クロル-5-メチルベンズイミダゾール27gを一時に加え、遅流攪拌を12時間続けた。冷却し、エーテル500ml、氷片を浮べた食塩水500ml中に注加し、振盪、分液して有機層を分取し之を氷冷した0.1規定塩酸500ml×3で抽出する。水層を素早く氷冷下無水炭酸カリを加えて中和し、更に弱アルカリ性とする。水層は白濁し油状物が遊離してくる。これをクロロホルムで抽出する。抽出層を実施例1と同様に処理して、28g (67%) m.p. 103℃の1-ベンジル-2-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-5-メチルベンズイミダゾールモノオキサレート

を得た。

## 実施例 4

実施例1に於けるナトリウムハイドライドの代りに、ナトリウムディスペーション(ナトリウムとして24g)を用い、2-ビペリジノエタノール13g、1-ベンジル-2-クロロベンズイミダゾール25gとから31g (73%) の1-ベンジル-2-(2-ビペリジノエトキシ)-ベンズイミダゾールモノオキサレートm.p. 136~137℃を得た。

以下、実施例1~4に記載の方法によつて、次の化合物が適当な出発物質を選択して作られる。

- ◎ 1-ベンジル-2-(3-ビロリジノプロポキシ)-ベンズイミダゾール・モノオキサレートm.p. 160~161℃。
- ◎ 1-ベンジル-2-(3-ジメチルアミノブロボキシ)-ベンズイミダゾール・モノオキサレート・1水和物m.p. 137~139℃。
- ◎ 1-ベンジル-2-(3-ジエチルアミノブロボキシ)-6-クロルベンズイミダゾール・モノオキサレート、m.p. 125~126℃。
- ◎ 1-ベンジル-2-(2-ジメチルアミノエトキシ)-6-クロルベンズイミダゾール・モノオキサレート、m.p. 142~146℃。
- ◎ 1-ベンジル-2-[3-(4-(4-メチルフェニル)-ビペラジノ)-ブロボキシ]-5-メチルベンズイミダゾール・ジオキサレート・2水和物m.p. 122~123℃。
- ◎ 1-(4-クロロベンジル)-2-(3-ジメチルアミノブロボキシ)-5-メトキシベンズイミダゾール・モノオキサレートm.p. 139℃。
- ◎ 1-(4-クロロベンジル)-2-[2-(4-メチルビペラジニル)エトキシ]-5-メトキシベンズイミダゾール・ジオキサレート・1/2水和物m.p. 189~191℃。
- ◎ 1-(4-クロロベンジル)-2-(2-ジメチルアミノエトキシ)-ベンズイミダゾール・モノオキサレートm.p. 138℃。
- ◎ 1-(4-クロロベンジル)-2-(3-モルフォリノブロボキシ)-ベンズイミダゾール、

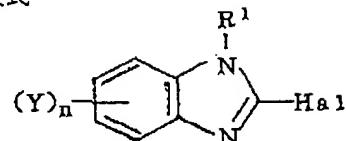
7

15 オキサレート m.p. 141°C。  
 ⑥ 1-ベンジル-2-(2-モノエチルアミノエトキシ)-ベンズイミダゾール、モノオキサレート、1水塩m.p. 141~143°C.  
 ⑦ 1-(4-クロロベンジル)-2-[3-(2-ビペコリニル)-プロボキシ]-5-メトキシ-ベンズイミダゾール、モノオキサレート、m.p. 144°C.  
 ⑧ 1-(2-フエチル)-2-(2-ジメチルアミノエトキシ)-ベンズイミダゾール、15 10 を特徴とする一般式  
オキサレート、m.p. 126~127°C.  
 ⑨ 1-ベンジル-2-(3-ジメチルアミノブロボキシ)-5-ニトロベンズイミダゾール、m.p. 38~40°C.  
 ⑩ 1-ベンジル-2-(2-ジベンジルアミノエチルチオ)-ベンズイミダゾール、m.p. 9.6~9.8°C.  
 ⑪ 1-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-2-(2-ジメチルアミノエトキシ)-ベンズイミダゾール、モノオキサレート、m.p. 123~124°C.  
 ⑫ 1-p-クロルベンジル-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール、2 塩酸塩、m.p. 16.2~16.3°C.  
 ⑬ 1-o-フルオロベンジル-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾールジオキサレート、m.p. 9.8~10.0°C.  
 ⑭ 1-ベンジル-2-(2-メチルアミノエチルチオ)ベンズイミダゾール、2 塩酸塩 1/2 水和物 m.p. 16.6~16.7°C (吸湿性)  
 ⑮ 1-ベンジル-2-(2-ジメチルアミノエチルチオ)-5-トリフルオロメチルベンズイミダゾール、ジマレート、m.p. 14.7~14.8°C.

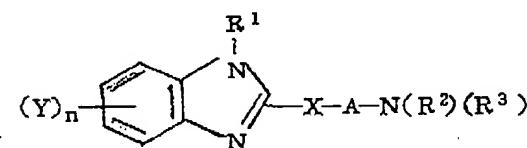
8

## ⑯ 特許請求の範囲

## 1 一般式



で表わされる化合物と一般式  $M-X-A-N(R^2)(R^3)$  で表わされる化合物とを反応させること



で表わされるベンズイミダゾール誘導体の製造法。

(式中、  $R^1$  は置換されていてもよいアラルキル基を、  $R^2$ ,  $R^3$  は各々水素原子、 アルキル基または置換されていてもよいアラルキル基を、  $X$  は  $O$  または  $S$  を、  $A$  はアルキレン基を、  $n$  は 1~4 の整数を、  $n$  個の  $Y$  は各々水素、 ハロゲン原子、 低級アルキル、 低級アルコキシ、 トリハロメチル、 ニトロを示し、  $-N(R^2, R^3)$  はビロリジノ、 ピペリジノ、 ビペコリノ、 モルホリノ、 メチルピペラジノ、 4-メチルフェニル-ビペラジノ基を形成することもできる。 且  $a$  はハロゲン原子、  $M$  はアルカリまたはアルカリ土類金属またはグリニヤ試薬残基を示す。 )

## ⑰ 引用文献

特公 昭36-10978  
仏国医薬特別特許 6283M